

Rec'd 10 MAY 2005  
PCT/JP 03/15338

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

01.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年 1 2 月    2 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 3 4 9 9 0 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 2 - 3 4 9 9 0 8 ]

RECEIVED	
22 JAN 2004	
WIPO	PCT

出 願 人      救急薬品工業株式会社  
Applicant(s):

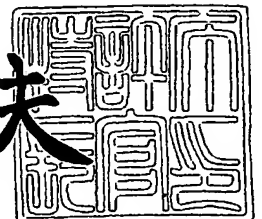
CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年    1 月    8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 9 4 3 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 P0212001E

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破 3 2 番地の 7 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 林 保雄

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破 3 2 番地の 7 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 矢野 和也

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破 3 2 番地の 7 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 栗村 努

【特許出願人】

【識別番号】 000161714

【氏名又は名称】 救急薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100067046

【弁理士】

【氏名又は名称】 尾股 行雄

【電話番号】 03-3543-0036

【選任した代理人】

【識別番号】 100096862

【弁理士】

【氏名又は名称】 清水 千春

【電話番号】 03-3543-0036

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008800

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、

上記製剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つの製剤層形成樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる製剤層圧着工程と、

上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムを密着した製剤層から剥離する樹脂フィルム分離工程と

を含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項2】 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、

上記製剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つの製剤層形成樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる製剤層圧着工程と、

上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムに、上記密着した複数層の製剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる製剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するようにさらに重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる多重製剤層圧着工程と、

上記多重製剤層圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程と

を含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項3】 上記樹脂フィルム剥離工程および／または樹脂フィルム剥離除

去工程で剥離される樹脂フィルムには、少なくとも製剤層が形成される表面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求項2記載の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項4】 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、

上記製剤層形成工程で得られた製剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、

上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム製剤層圧着工程と、

上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムを密着した製剤層から剥離する樹脂フィルム分離工程と

を含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項5】 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、

上記製剤層形成工程で得られた製剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、

上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム製剤層圧着工程と、

上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方向の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、

上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成する複数製剤層保持ロールフィルム形成工程と、

上記複数製剤層保持ロールフィルム形成工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持する複数製剤層保持ロールフィルムと、上記密着した複数層の製剤層と

同一成分または異種成分の単層または複数層からなる製剤層を保持しているもう一つのロールフィルムとをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム多重製剤層圧着工程と、

上記ロールフィルム多重製剤層圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程とを含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項6】 上記樹脂フィルム剥離工程および／または樹脂フィルム剥離除去工程で剥離される樹脂フィルムには、製剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理が施されており、上記樹脂フィルム剥離工程および／または樹脂フィルム剥離除去工程で剥離されずに製剤層を保持している樹脂フィルムには、少なくとも製剤層が形成されない裏面に予め剥離処理が施されていることを特徴とする請求項5記載の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項7】 上記各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の温度を30℃～150℃とすることを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項8】 上記各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧する際の圧力を0.05～1.5MPaとすることを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【請求項9】 上記製剤層相互の圧着により形成された複数製剤層における各製剤層の厚さがそれぞれ1～300μmの範囲にあることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等の口腔内投与物に係わる極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤の新規かつ改良された製造方法に関する。

具体的には、例えば上顎や歯茎の粘膜や鼻腔粘膜等の口腔内における経粘膜貼付剤、口腔内の患部に貼付して治療・保護を行う口腔内疾患予防貼付剤、口腔内治療貼付剤、口臭予防貼付剤、口臭防止貼付剤、および口腔内において溶解し主に消化管で吸収させる経口投与用の医薬製剤、さらには消臭作用や健康維持効果等の作用を有する医薬部外品、食品等の口腔内投与物において、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤を生産性よく製造するための新規かつ改良された製造方法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等の口腔内投与物をシート状あるいはフィルム状にして製剤化する技術は、従来から種々提案されている。

例えば特許文献1には、フィルム形成剤、ゲル形成剤、活性物質、不活性フィラー、極性溶媒を混合した製剤調製液を、塗布装置によってシリコーン化紙の上に拡げ、80℃で10～15分間乾燥して、シート状製剤を製造することが記載されているが、製剤層が多層に積層された構造ではない。

#### 【0003】

特許文献2には、製剤調製液を適当な担体材料の上に被覆し、乾燥させた後、得られたフィルム状の製剤を担体材料から剥がしてフィルム製剤を製造することが記載されており、担体材料としては非シリコン化ポリエチレンテレフタレートフィルム、非シリコン化クラフト紙、ポリエチレン含浸クラフト紙、または非シリコンポリエチレンフィルムが使用できること、被覆技術としてはナイフ・オーバー・ロール・コーティングヘッドを用いるのが好ましいことが開示されている。しかし、製剤層が多層に積層された構造のフィルム製剤を製造することについては教示されていない。

#### 【0004】

特許文献3には、口腔粘膜部にブプレノルフィンを投与するためのシート状又はテープ状製剤が記載されており、ブプレノルフィンを含む製剤層調製液を塗布した複数のシート状又はテープ状材料を多層材料を形成するように組み合わせて多層とする製造方法が記載されているが、具体的な多層構造の製造方法について

は教示されていない。

【0005】

特許文献4には、薬物含有層と非接着層と接着層からなる多層構造のフィルム製剤が記載されている。またその製造方法としては、ポリ四フッ化エチレン製シヤーレ上で、製剤層調製液の塗布または噴霧と、塗布または噴霧した製剤層調製液の乾燥とを繰り返し行って、所要の多層構造を有するフィルム製剤を得る方法が実施例に開示されているが、かような製造方法は、実験室規模では使用できるが工業的には採用し得ない方法である。しかも多層にするために、形成した製剤層の上に別な製剤層調製液を手で塗布または噴霧する場合には、製剤調製液を量的に正確に塗布または噴霧することが困難で、薬剤成分等の正確な量が制御できず、得られた多層フィルム製剤は、医薬製剤に要求される量的精度を満たすことはできない。

【0006】

本願と同一出願人により特許出願された特許文献5には、コーティング層(a)、薬物層I(b)、薬物層II(c)の3種の層を、a、b、c、b、aの順に積層してなるフィルム状トローチ製剤が提案されている。このフィルム状トローチ製剤の製造方法としては、各製剤層調製液のポリエステル剥離フィルム上への展延乾燥を繰り返すことにより、所望の多層積層構造を形成する方法が記載されている。

【0007】

【特許文献1】

特許2559301号公報

【特許文献2】

特表2001-504106号公報

【特許文献3】

特表2001-506640号公報

【特許文献4】

特開平9-235220号公報

【特許文献5】



特開 2001-288074 号公報

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

本願と同一出願人による上記特許文献 5 に記載の多層積層構造のフィルム状ローチ製剤を製造するに際しては、出願人は図 9 に図示したような、連続的に移動している樹脂フィルムの上に、製剤層調製液を連続的に塗布乾燥する塗工装置 50 を採用している。この塗工装置 50 は、樹脂フィルム巻き出し軸 51 にセットした樹脂フィルム 52 を、ガイドロール 53 とドクターロール 54 の間を通して乾燥炉 55 内に導き、樹脂フィルム巻き取り軸 56 で巻き取ることにより、樹脂フィルム 52 を連続的に移動させる。この間に、製剤層調製液供給用ダム部 57 に供給した製剤層調製液 58 が樹脂フィルム上に塗布され、この際、ガイドロール 53 上の樹脂フィルム 52 とドクターロール 54 とのクリアランスを所定寸法に調整することにより所定の塗布量とすることができる（部分拡大図参照）。かくして形成された樹脂フィルム 52 上の塗布層 58a は、乾燥炉 55 を通過することにより、熱風吹き出し装置 59 から均一に吹き出された熱風により乾燥され、製剤層が形成された樹脂フィルム 60 が巻き取り軸 56 にロール状に巻き取られる。

## 【0009】

次いで、この巻き取り軸 56 にロール状に巻き取った製剤層形成樹脂フィルム 60 を、再度巻き出し軸 51 に取り付け、同じ組成または異なる組成の製剤層調製液 58 をダム部 57 に供給して再び塗布と乾燥を施し、巻き取り軸 56 に巻き取ることにより、二層の製剤層が積層形成された樹脂フィルムを製造することができる。かような塗布と乾燥を繰り返し行うことによって、所要の多層構造を有するフィルム状製剤を、上記した従来方法より良好な生産性で製造することができる。

## 【0010】

しかしながら、図 9 に図示したような塗工方法を採用しても、上記従来方法と同様に、塗布と乾燥を繰り返し行って多層構造を有するフィルム状製剤を製造する場合には、製剤層調製液 58 の塗布量の正確な制御が困難となり、医薬製剤に

要求される量的精度を満たすことはできないことが判明した。

すなわち、一回目の塗布は、ドクターロール 54 と樹脂フィルム 52 のクリアランスを所定寸法にすることにより所定の塗布量を正確に制御できる。しかし、一回目の塗布後の乾燥工程によって形成される乾燥製剤層の厚さが、乾燥工程の微細な条件変動やその日の気温、湿度等の外乱によって変動する。その結果、二回目の塗布においては、ドクターロール 54 と樹脂フィルム 52 のクリアランス寸法をいくら正確にしても、実際に製剤層調製液 58 が塗布される厚さは、一回目に形成された乾燥製剤層の上面とドクターロール 54 との間隙となるため、二回目の製剤層の塗布厚は一回目の製剤層塗布厚の変動によってさらに変動することになる。一回目に塗布した製剤層 58 a の乾燥工程後の厚さの変動を測定するのは非常に困難である。

#### 【0011】

かような製剤層調製液の塗布量の不正確さは、塗布・乾燥の回数が増せば増すほど増大する傾向にある。しかも、この塗布・乾燥の回数が増せば増すほど、乾燥にかかる時間が長くなり、二回目の製剤層の乾燥には一回目の 1.5 倍の時間がかかり、三回目には 2 倍の時間がかかる。

#### 【0012】

そこでこの発明の目的は、多層構造を有するフィルム状製剤を製造するに際しても、医薬製剤等に要求される量的精度を満たすことができ、しかも乾燥工程等にも時間的制約が生ずることのない、生産性に優れた、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤の新規かつ改良された製造方法を提供することにある。

#### 【0013】

##### 【課題を解決するための手段】

すなわち本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、上記製剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つの製剤層形成樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる製剤層圧着工程と、

上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムを剥離する樹脂フィルム分離工程とを含むことを特徴とするものである。

#### 【0014】

かような製造方法によれば、樹脂フィルムの上に製剤層調製液の塗布と乾燥を繰り返し行って所望の数の製剤層を形成させることなく、圧着法を利用して極めて薄い複数の製剤層を積層することによって積層フィルム状の口腔内投与剤を生産性よく製造することができ、しかも医薬製剤等に要求される量的精度を満たすことが可能となる。

#### 【0015】

特に本発明の圧着法を用いた積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法により得られる積層構造は、積層された各製剤層が個々に明確に区分されていることが特徴である。すなわち、図8の断面顕微鏡写真に示されているように、本発明方法で得られた積層構造では、製剤層と製剤層との境界Xが明瞭に見え、積層された各製剤層を明確に識別することができる。これに対して、塗布・乾燥を繰り返して積層する従来の積層塗布法で得られた積層構造では、各製剤層の境界Yが不明瞭ではやけて見え、積層された各製剤層を明確に判別できない。すなわち、積層された各製剤層が明確に区分されている積層構造は、本発明の方法で製造された積層フィルム状の口腔内投与剤により初めて得られる新規な積層構造であるといえる。

#### 【0016】

本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法においては、必要に応じてさらに多数の所望の数だけ製剤層を形成することができる。この方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、上記製剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つの製剤層形成樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる製剤層圧着工程と、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムに、上記密着した複数層の製剤層

と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる製剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するようにさらに重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる多重製剤層圧着工程と、上記多重製剤層圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程とを含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法である。これにより所望の数の製剤層が多重積層した積層フィルム状の口腔内投与剤を圧着法を利用して効率よく製造することが可能となる。

#### 【0017】

上述した本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法は、製剤層形成工程と製剤層圧着工程と樹脂フィルム剥離工程、さらに必要に応じて多重製剤層圧着工程と樹脂フィルム剥離除去工程とを、一連の工程として連続方式で実施することができるが、中間の工程で得られた単層または複数層の製剤層が形成されている樹脂フィルムをそれぞれロール状に巻いて一旦ロールフィルムとし、このロールフィルムを次工程の出発材料として使用するバッチ方式によっても実施することができる。

#### 【0018】

中間工程でロールフィルムを形成するバッチ方式で実施する本発明による積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、上記製剤層形成工程で得られた製剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム製剤層圧着工程と、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムを剥離する樹脂フィルム分離工程とを含むことを特徴とする。

#### 【0019】

また、このバッチ方式による本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造

方法においても、必要に応じてさらに多数の所望の数だけ製剤層を形成することができる。この方法は、樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、上記製剤層形成工程で得られた製剤層形成樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成するロールフィルム形成工程と、上記ロールフィルム形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つのロールフィルムをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム製剤層圧着工程と、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、上記樹脂フィルム剥離工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムをロール状に巻いてロールフィルムを形成する複数製剤層保持ロールフィルム形成工程と、上記複数製剤層保持ロールフィルム形成工程で得られた密着した複数層の製剤層を保持する複数製剤層保持ロールフィルムと、上記密着した複数層の製剤層と同一成分または異種成分の単層または複数層からなる製剤層を保持しているもう一つのロールフィルムとをそれぞれ巻き戻しながら、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させるロールフィルム多重製剤層圧着工程と、上記ロールフィルム多重製剤層圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離除去工程とを含むことを特徴とする積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法である。これにより所望の数の製剤層が多重積層した積層フィルム状の口腔内投与剤を圧着法を利用して効率よく製造することが可能となる。

## 【0020】

### 【発明の実施の形態】

本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法において、樹脂フィルム表面上に製剤層を塗布、形成するに際しては、図9に図示したごとく塗工装置50が好ましく使用できる。この塗工装置50においては、樹脂フィルム巻き出し軸52から巻き出された樹脂フィルム52は乾燥炉55を通して樹脂フィルム巻き取り軸56で巻き取られることにより、樹脂フィルム52が連続的に移動される

ようになっており、この間に、製剤層調製液供給用ダム部 57 に貯められた製剤層調製液 58 が樹脂フィルム 52 上に塗布されて乾燥されることで製剤層が樹脂フィルム表面上に形成される。製剤層の塗布量の制御は、ダム部 57 におけるドクターロール 54 と樹脂フィルム 52 とのクリアランスを調整することにより行うことができる。

#### 【0021】

かような塗工装置 50 を用いて、製剤層調製液の塗布・乾燥を複数回繰り返すことによって、樹脂フィルム表面上に複数層の製剤層を形成することができる。また、同一成分または異種成分の製剤層調製液の塗布・乾燥を複数回繰り返すことにより、同一成分の製剤層の厚さを増加させたり、各種成分からなる複数層の製剤層を形成させることも可能である。

#### 【0022】

しかしながら、前述したように、塗布・乾燥の回数が増すほど、製剤層調製液の塗布量が不正確となるとともに、乾燥に要する時間が長くなるため、塗布・乾燥の繰り返し回数は 2～3 回程度、好ましくは 1 回に止めることが望ましい。また、1 回の塗布で樹脂フィルム表面上に形成する製剤層の厚さは、1～300  $\mu\text{m}$  程度とすることが望ましい。1 回の塗布厚を 300  $\mu\text{m}$  より厚くした場合には、乾燥時間が長くなりすぎて生産性が悪くなる。

#### 【0023】

図 9 の塗工装置 50 を用いて、単一の塗布あるいは同一成分または異種成分による複数の塗布を施し、所望の製剤層が形成された製剤層形成樹脂フィルム 60 を製造する。このようにして製造された数種類の製剤層形成樹脂フィルム 60 は、それぞれ巻き取り軸 56 でロール状に巻かれてロールフィルムとされた後、図 1 に図示した圧着装置 10 を用いて二つの製剤層形成樹脂フィルムを圧着し、積層フィルム状の口腔内投与剤が製造される。

#### 【0024】

すなわち、図 1 に示したように、製剤層が形成されたロールフィルムの一つ 11 を、圧着装置 10 の上部巻き出し軸 13 にセットし、製剤層が形成されたロールフィルムのもう一つ 12 を下部巻き出し軸 14 にセットする。これらのロール

フィルム 11、12 をそれぞれ所定速度で巻き出し、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて、一組の圧着ロール 15、15 の間を通過させることにより、樹脂フィルムの裏面から加圧されて、製剤層相互が密着する。

#### 【0025】

圧着ロール 15、15 により加圧するに際しては、圧着ロールの温度を 30～150℃、好ましくは 30～80℃ とする。この温度は、樹脂フィルムの種類や、製剤層に用いる物質の種類等により適宜選定する必要があるが、製剤層が若干軟化して密着しやすくなる温度とすることが好ましい。過度の高温は、製剤層が溶融して製剤層内の溶媒が揮発し突沸する危険があるため避けるべきであり、温度が低すぎると密着が十分になされなくなる場合がある。また、圧着ロールによる加圧圧力は、0.05～1.5 MPa、好ましくは 0.1～0.7 MPa とする。過度の圧力は、製剤層が展延されてしまい単位面積当たりの量的精度に影響を及ぼし好ましくない。また、圧力が低すぎると十分な密着が得られない。

#### 【0026】

圧着ロール 15、15 を通過した圧着品 16 は、その両面が樹脂フィルムで覆われ、それらの間に複数層の製剤層が密着して積層された構造を有している。この圧着品 16 がフィルム剥離ロール 17 を通過した時点で、上面を覆っている樹脂フィルム 16a を剥離し、剥離した樹脂フィルム先端部を剥離フィルム巻き取り軸 18 により巻き取ることにより、圧着品 16 から樹脂フィルム 16a を連続的に剥離することができる。かくして得られた圧着品 16b、すなわち複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムは、巻き取り軸 19 によりロール状に巻き取られ、複数製剤層保持ロールフィルム 20 が形成される。

#### 【0027】

この複数製剤層保持フィルム 16b にさらに製剤層を積層する場合には、以下のようにする。すなわち、上記で得られた複数製剤層保持ロールフィルム 20 を巻き取り軸 19 から取り外して、図 1 の上部巻き出し軸 13 にセットし、同様に形成したもう一つの複数製剤層保持ロールフィルム 20、あるいは図 9 の塗工装置 50 により得られた製剤層形成樹脂フィルム 60 のロールフィルムを、下部巻き出し軸 14 にセットし、上述した圧着操作と全く同様な操作を繰り返して行え

ばよい。

#### 【0028】

製剤層を保持した二つの樹脂フィルムを圧着ロール15、15の間に通して圧着する際に、二つの樹脂フィルムの上に空気を巻き込んだ場合には、貼り合わせ不良が生じる。この場合には、圧着装置10の運転を停止することなく、図2に示したように、圧着ロール15、15下流に設置した一組のロール21、21の間隙を狭めて閉じるとともに、圧着ロール15、15の間隙を開けて開放する。この操作により、二つの樹脂フィルム間に巻き込まれた空気は閉じられたロール21、21により容易に押し出されて除去される。空気が除去された後に、圧着ロール15、15を閉じてロール21、21を開放することにより、正常な圧着運転に戻すことができる。

#### 【0029】

圧着装置10により、所望の複数層の製剤層を保持した最終的な圧着製品が得られると、この最終圧着製品は、圧着装置10の下流に接続して配設されているスリッター装置30を用いて細幅に裁断される。すなわち、図3に示したように、圧着ロール15、15により圧着された圧着品31は、上面の樹脂フィルムを剥離除去され、最終圧着製品31a（図1、図2の圧着品16bが最終圧着製品となる場合もある）となる。この最終圧着製品31a（例えば製剤層幅460mm）は、スリッター32により例えば幅36mmの12本の細幅圧着製品31bに裁断され、12個のリール33a、33bに細幅圧着製品31bが1本ずつ別々に巻き取られるようになっている。スリッター32は、1本のロール32aの外周に13本の刃32bが周方向に突出して互いに平行に設けられてなり、図1および図2に図示されているように圧着品16bを圧着中間品として巻き取り軸19に巻き取る際には、スリッター32とその下のロール34との間隙が開いて開放された状態とされてスリッター32は機能せず、最終圧着製品31aを細幅に裁断する際には、スリッター32とその下のロール34との間隙が閉じられて、ここを通過する最終圧着製品31aが12本の細幅圧着製品31bに裁断される。

#### 【0030】



図3に示した例では、最終圧着製品31aがスリッター32を通過して、12本の細幅圧着製品31bとされ、そのうちの奇数列の6本の細幅圧着製品31bが前方に配置した製品巻き取り軸35に同軸状にセットされた6個のリール33aにそれぞれ1本ずつ巻き取られ、偶数列の6本の細幅圧着製品31bが後方に配置した製品巻き取り軸19に同軸状にセットされた6個のリール33bにそれぞれ1本ずつ巻き取られる。なお、スリッター32で裁断された最終圧着製品31aの両端切断カス31cは、カス巻き取り軸36で巻き取られる。

#### 【0031】

このようにして裁断された細幅圧着製品31a（幅36mm）は、例えば図4または図5に示したような製剤化装置を用いて例えば円形の積層フィルム状の口腔内投与剤とすることができる。

図4の製剤化装置70においては、図3のリール33a、33bにロール状に巻かれた細幅圧着製品31b、すなわち一方の樹脂フィルムが剥離され、残された樹脂フィルム71の表面に複数製剤層72が保持されている圧着製品が間欠的に巻き出され、残された樹脂フィルム71をフィルム剥離ロール73によって剥離して製剤層72のみとする。次いでこの複数製剤層72は打ち抜き装置74により例えば直径15mmの円形に打ち抜かれる。打ち抜き装置74は、上下に往復移動する切断刃74aとこの切断刃が貫通する貫通孔を備えた固定板74bとからなり、間欠移動してきた製剤層72が打ち抜き装置74の位置で静止したときに、切断刃74aが上方に移動して固定板74bの貫通孔を貫通することで、製剤層72から直径15mmの円形が打ち抜かれる。打ち抜かれた円形製剤層は、固定板74bの上方に配設された吸着パッド75により吸い取られ、コンベア（図示せず）上に落とされて包装工程へ送られる。円形製剤層が打ち抜かれた後の残りの製剤層カス72bは、カス巻き取りロール76として巻き取られる。

#### 【0032】

図5の製剤化装置80においては、図3のリール33a、33bにロール状に巻かれた細幅圧着製品31b、すなわち一方の樹脂フィルムが剥離され、残された樹脂フィルム71の表面に複数製剤層72が保持されている圧着製品が連続して巻き出され、打ち抜き装置81へ送られる。打ち抜き装置81は、回転するロ

ール外周面に例えば直径15mmの円形の切断刃82aが突出している切断刃ロール82と、アンビルロール83とからなり、これらのロール82、83の間に圧着製品が連続して挿入され、ロール82と83の間に圧着製品が挟まれたときに、切断刃ロール82から突出する切断刃82aにより、樹脂フィルム71の裏面まで到達しないように製剤層72のみを打ち抜く。切断刃82aによる切断深さは、切断刃ロール82とアンビルロール83とのクリアランスを調整することで制御することができる。図5においては、理解しやすくするために切断刃ロール82とアンビルロール83との距離を離して図示しているが、実際の切断動作は切断刃ロール82を一点鎖線で示す位置に配置して行われる。切断刃82aで製剤層のみが打ち抜かれた状態では、切断刃の形状に対応する円形の切り込み72aが製剤層72に形成されているだけで、製剤層72は樹脂フィルム71表面に保持された状態のままである。この状態で、樹脂フィルムと製剤層がアンビルロール83の回転に伴って回動し、吸着パッド84の配設位置まで移動したときに、吸着パッド84がアンビルロール83方向に移動し、円形の切り込み72aで囲まれた製剤層72を吸い取って樹脂フィルム71から引き剥がし、コンベア（図示せず）上に落とされて包装工程へ送られる。円形製剤層が引き剥がされた後の残りの製剤層カス72bは、樹脂フィルム71とともにカス巻き取りロール85として巻き取られる。

### 【0033】

製剤化装置70や80により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の最終製品は、その両面から樹脂フィルムが剥離された状態とされている。したがって、圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムは最終的にその両方が剥離されることになる。

しかしながら、積層フィルム状の口腔内投与剤の最終製品形状としては、所定寸法の複数製剤層が樹脂フィルム表面上に付着されていて、製剤服用者が樹脂フィルムから製剤層を剥がして服用するような製品形状とする場合もある。かような最終製品形状とする場合には、圧着工程で重ね合わせた二つの樹脂フィルムの一方のみを剥離除去すればよいことになる。

### 【0034】

以上の説明では、単層または複数層の製剤層を保持した樹脂フィルムを一旦ロール状に巻いてロールフィルムとしたもの同士を圧着するバッチ式操作を例に挙げて本発明を説明した。しかしながら、複数の塗工装置を使用して、各塗工装置で得られた製剤層形成樹脂フィルムをロールフィルムとすることなくそのまま圧着したり、さらには、このようにして得られた複数層の製剤層を保持した樹脂フィルムをロールフィルムとすることなくそのまま、単層または複数層からなる製剤層が形成されたもう一つの樹脂フィルムと圧着する連続式操作によっても本発明を実施することが可能である。

### 【0035】

上述した実施形態では、図9の塗工装置50で得られた製剤層形成樹脂フィルム60を巻き取り軸56で一旦ロール状に巻き取ってロールフィルムとした後、図1の圧着装置10でもう一つの製剤層形成樹脂フィルムと圧着させている。しかしながら、図6に示したように、塗工装置50の乾燥炉55から送出される製剤層形成樹脂フィルム60をロール状に巻き取る前に、この製剤層形成樹脂フィルムともう一つの製剤層形成樹脂フィルム61とを、乾燥炉55の出口近傍で直接圧着することも可能である。すなわち、二つの製剤層形成樹脂フィルム60、61をそれらの製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて、塗工装置の乾燥炉55出口近傍に設置した一組の圧着ロール62、62に通して樹脂フィルムの裏面から加圧することによって、直接圧着品を得ることができる。この圧着品をフィルム剥離ロール63に通過させて上面の樹脂フィルムを剥離し、剥離した樹脂フィルムを剥離フィルム巻き取り軸64により巻き取って樹脂フィルムを連続的に剥離した後、巻き取り軸56によりロール状に巻き取ることで、複数製剤層保持ロールフィルム65とすることができる。

### 【0036】

単層または複数層の製剤層を保持している二つの樹脂フィルムを圧着した後に一方の樹脂フィルムを剥離するため、剥離される樹脂フィルムには、少なくとも製剤層が形成される面（表面）に、疎水性物質をコーティングすることにより予め剥離処理を施して、製剤層から樹脂フィルムを剥離しやすくしておくことが望ましい。また、単層または複数層の製剤層を保持している樹脂フィルムをロール

状に巻いてロールフィルムとする場合は、ロール状に巻いた状態では、製剤層が形成されていない樹脂フィルム面（裏面）も製剤層と接することになる。このとき、樹脂フィルム裏面が製剤層から容易に剥がれないと、ロールフィルムを巻き戻し難くなる。そのため、製剤層を保持している樹脂フィルムをロールフィルムとする場合、剥離される樹脂フィルムには、製剤層が形成される表面とその反対側の裏面との両面に予め剥離処理を施しておくことが望ましく、一方、剥離されずに製剤層を保持している樹脂フィルムには、少なくとも製剤層が形成されない裏面に予め剥離処理を施しておくことが望ましい。

剥離処理するに際して樹脂フィルムにコーティングする疎水性物質としては、食品添加物の規格基準に適合するシリコーン樹脂やワックス（蜜ロウ）等が使用できるほか、アルミ箔や錫箔等の金属箔でコーティングすることもできる。

#### 【0037】

製剤層を保持するためのベースフィルムとなる樹脂フィルムとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、共重合ポリエステル、ポリイミド、ポリプロピレン、セルローストリアセテート、酢酸ビニル樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリプロピレン、トリアセテート、フッ素樹脂（ETFE, PFA, FEP）等の樹脂からなるフィルムから適宜選択して使用することができる。特に、ポリエチレンテレフタレート（PET）が好ましく使用できる。

#### 【0038】

本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の積層構造は特に限定されるものではなく、所望の薬効あるいは機能を発現させるのに好適な各種の層を適宜の数で積層させることができる。一般的なフィルム状製剤の積層構造は、最外層を構成するコーティング層、製剤の基剤と有効成分を含有する薬物層、さらに要すれば支持層等が順次積層されて構成されている。本明細書では、コーティング層、薬物層、支持層等を総称する用語として“製剤層”という用語を使用している。

#### 【0039】

コーティング層は、フィルム状製剤の表面を保護する機能、あるいは貼付剤と

して用いる場合の皮膚への粘着機能をもたらすものであり、例えば下記のごとき物質が単独または適宜組み合わせて使用できる。

ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、ヒドロキシプロピルセルロース、水不溶性メタクリル酸共重合体、メタクリル酸エチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチル共重合体、カルボキシビニル重合体、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸の一部架橋物、カーボポール、トラガント、アラビアゴム、ローカストビーンズガム、グアーガム、デキストリン、デキストラン、アミロース、ヒドロキシ化アルキルセルロースエーテル、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、ポリアクリル酸エステル類、ロジン系樹脂（ガムロジン、ウッドロジン、トール油ロジン、不均化ロジン、水添ロジン、マレイン化ロジン等）、デラカントゴム、プルラン、キトサン、水溶性プルランエーテル、水溶性プルランエステル、カゼイン、アルギン酸アルキルエステル、ポリアクリル酸アルキルエステル、ポリアクリル酸エステル等。

#### 【0040】

薬剤層において有効成分とともに用いる基剤としては、例えば下記のごとき物質が単独または適宜組み合わせて使用できる。

ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、アクリル酸重合体（アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシルなどのアクリル酸エステル類等）、メタクリル酸重合体（メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸エステル類等）、無水マレイン酸重合体（メチルビニルエーテルなどの共重合体等）、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸、カーボポール、トラガント、アラビアゴム、ローカストビーンズガム、グアーガム、カラゲ

ナン、デキストリン、デキストラン、アミロース、ヒドロキシ化アルキルセルロースエーテル、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、ポリアクリル酸エステル類、ロジン系樹脂（ガムロジン、ウッドロジン、トール油ロジン、不均化ロジン、水添ロジン、マレイン化ロジン等）、デラカントゴム、プルラン、キトサン、水溶性プルランエーテル（プルランメチルエーテル、プルランエチルエーテル、プルランプロピルエーテル等）、水溶性プルランエステル（プルランアセテート、プルランエチレート等）、セルロースの二塩基酸類モノエステル、デンプンならびに糖類多価アルコール類の二塩基酸モノエステル類、ポリビニルアルコールならびにポリビニルアルコール誘導体の二塩基酸モノエステル類、無水マレイン酸とビニルアセテートまたはスチレンならびにビニルメチルエーテル等のビニルモノマーとの共重合体、アクリル酸ならびにメタクリル酸と他のビニルモノマーとの共重合体、エチルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、プランタゴ種皮、ガラクトマンナン、プロピルセルロース、オイドラギット、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体、カゼイン、アルギン酸アルキルエステル、ポリアクリル酸アルキルエステル等。

#### 【0041】

支持層は、口腔内の非ターゲット部分に有効成分が溶出しないようにするためのものであり、例えば下記のごとき物質を単独または適宜組み合わせて、口腔内で難溶解性または不溶解性の層にすることにより目的を達成することができる。

ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、アクリル酸重合体（アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシルなどのアクリル酸エステル類等）、メタクリル酸重合体（メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸エステル類等）、無水マレイン酸重合体（メチルビニルエーテルなどの共重合体等）、エチルセル

ロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸、エトキシ基の置換度が1.5以上のエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ローカストビーンズガム、グアーガム、カラゲナン、ヒドロキシ化アルキルセルロースエーテル、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、ロジン系樹脂（ガムロジン、ウッドロジン、トール油ロジン、不均化ロジン、水添ロジン、マレイン化ロジン等）、セラック系樹脂（セラック、白色透明セラック）、セルロースの二塩基酸類モノエステル（セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースベンゾエートフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルハドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートメレアエート等）、デンプンならびに糖類多価アルコール類の二塩基酸モノエステル類（酢酸デンプンフタレート、酢酸アミロースフタレート、デキストリン、ラクトース、サッカロース、グルコース、ガラクトース、フラクトース、ソルボース、ラムノース、キシロース、マンニトール、ソルビトール等のフタル酸モノエステル類）、ポリビニルアルコールならびにポリビニルアルコール誘導体の二塩基酸モノエステル類（ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルプロピネートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート、ポリビニルアセトアセタールサクシネート）、無水マレイン酸とビニルアセテートまたはスチレンならびにビニルメチルエーテル等のビニルモノマーとの共重合体（スチレン・無水マレイン酸共重合体、ビニルメチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、エチレン・無水マレイン酸共重合体、ビニルブチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・メチルアクリレート・無水マレイン酸共重合体、ブチルアクリレート・スチレン・無水マレイン酸共重合体等）、アクリル酸ならびにメタクリル酸と他のビニルモノマーとの共重合体（スチレン・アクリル酸共重合体、メチルアクリレート・アクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メチルアクリル酸共重合体、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体、ブチルアクリレート・スチレン・アクリル酸共重合体等）、エチルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、プランタゴ種皮、ガラクトマンナン

ン、プロピルセルロース、オイドラギット、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート等。

#### 【0042】

本発明の積層シート状製剤において、薬物層に含有させる有効成分として使用できる医薬品の例としては、下記のごとき薬剤が挙げられる。

中枢神経系用薬（催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、興奮剤、覚せい剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤等）、末梢神経系用薬（局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、鎮けい剤等）、感覚器官用薬（眼科用剤、鎮暈剤等）、循環器官用薬（強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症用剤等）、呼吸器官用薬（呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、含漱剤等）、消化器官用薬（止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、下剤、浣腸剤等）、ホルモン剤（唾液腺ホルモン剤、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、タンパク同化ステロイド剤、副腎ホルモン剤、卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤等）、泌尿生殖器および肛門用薬（子宮収縮剤、避妊剤、痔疾用剤等）、外皮用薬（メトキサレン等）、歯科口腔用薬（歯科用抗生物質製剤等）、ビタミン剤、滋養強壮薬（無機質製剤等）、血液・体液用薬（血液凝固阻止剤等）、肝臓疾患用剤、解毒剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、細胞賦活用薬、腫瘍用薬（アルキル化剤、代謝拮抗剤等）、アレルギー用薬（抗ヒスタミン剤等）、生薬、漢方製剤、抗生物質製剤、抗ウイルス剤、駆虫剤、アルカロイド系麻薬（アヘンアルカロイド系製剤、コカアルカロイド系製剤等）、非アルカロイド系麻薬（クエン酸フェンタニルなどの合成麻薬）等。

また、薬物層に含有させる有効成分としては、消臭作用や健康維持効果等の作用を有する医薬部外品、化粧品、健康食品等の口腔内投与物も挙げられる。

#### 【0043】

本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の各製剤層であるコーティング層、薬物層、支持層は、上述の成分を例えば下記のごとき溶媒に溶解または分散させたものを用いて製剤層形成工程において塗布乾燥させることにより得られる。



水、エタノール、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロラン、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、キシレン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテル、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化メチレン等。

また、本発明方法により製造される積層フィルム状の口腔内投与剤の各製剤層には、必要に応じて可塑剤、矯味剤、矯臭剤、着色剤等の添加剤を添加することができる。矯味剤としては、サッカリン、グリチルリチン酸、白糖、果糖、マンニトール等の甘味剤、メントール、ハッカ油等の清涼化剤、クエン酸、酒石酸、フマル等酸味を与える有機酸化合物等を使用できる。矯臭剤としては、天然または合成の香料を使用することができる。着色剤としては、食用レーキ等の通常製剤に用いられるものを使用できる。

#### 【0044】

##### 【実施例】

本発明による極めて薄い製剤層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法として、フィルム状のトローチ剤の製造例を以下に示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【0045】

## 〈コーティング層調製液の調製〉

適量の精製水にプルラン20.0重量部およびD-ソルビトール5.0重量部を加えて攪拌溶解してコーティング層調製液とした。

## 【0046】

## 〈薬物層I調製液の調製〉

適量のエタノールに、塩化セチルピリジニウム1.5重量部、マレイン酸クロルフェニラミン1.5重量部、マクロゴール4004.5重量部、1-メントール2.5重量部、ポリビニルピロリドンK9022.5重量部およびヒドロキシプロピルセルロース59.0重量部を加えて攪拌溶解し、これに、適量の精製水にグリチルリチン酸二カリウム3.8重量部、サッカリンナトリウム0.5重量部を加えて攪拌溶解したものを加えて、更に攪拌混合して薬物層I調製液とした。

## 【0047】

## 〈薬物層II調製液の調製〉

適量のエタノールに、塩化セチルピリジニウム4.5重量部、マレイン酸クロルフェニラミン4.5重量部、タンニン酸7.0重量部、マクロゴール40013.5重量部、1-メントール7.5重量部、ポリビニルピロリドンK9067.5重量部およびヒドロキシプロピルセルロース182.0重量部を加えて攪拌溶解し、これに、適量の精製水にグリチルリチン酸二カリウム11.2重量部、サッカリンナトリウム1.5重量部を加えて攪拌溶解したものを加えて、更に攪拌混合して薬物層II調製液とした。

## 【0048】

## 〈製剤層形成工程〉

## ①コーティング層+薬物層Iの塗布

## ①-1：コーティング層の形成

図9の塗工装置50の巻き出し軸51に、裏面をシリコーン剥離処理したポリエチレンテレフタレート（PET）フィルムをセットし、ダム部57にコーティング層調製液を供給して、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面（シリコ

ーン剥離処理していない面)にコーティング層調製液を塗布した。このときのドクターロール54とポリエチレンテレフタレートフィルムとのクリアランスを300 $\mu$ m、塗工量を30 g/m<sup>2</sup>、乾燥炉55での乾燥温度を60℃とし、厚さ8~12 $\mu$ mのコーティング層を形成したポリエチレンテレフタレートフィルム200m+ $\alpha$  (ロス長さ相当分)を巻き取り軸56にロール状に巻き取った。

#### 【0049】

##### ①-2: コーティング層の上への薬物層Iの塗布

上記①-1で得られたロール状に巻かれたコーティング層形成ポリエチレンテレフタレートフィルムを、図9の塗工装置50の巻き出し軸51にセットし、ダム部57に薬物層I調製液を供給して、コーティング層の上に薬物層I調製液を塗布した。このときのドクターロール54とポリエチレンテレフタレートフィルムとのクリアランスを500 $\mu$ m、塗工量を280 g/m<sup>2</sup>とし、厚さ55~75 $\mu$ mの薬物層Iを形成したポリエチレンテレフタレートフィルム約200mを巻き取り軸56にロール状に巻き取った。かくして得られた中間品Aの積層構造を図7(A)に示す。

#### 【0050】

##### ②薬物層IIの塗布

図9の塗工装置50の巻き出し軸51に、両面をシリコーン剥離処理したポリエチレンテレフタレートフィルムをセットし、ダム部57に薬物層II調製液を供給して、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面に薬物層II調製液を塗布した。このときのドクターロール54とポリエチレンテレフタレートフィルムのクリアランスを550 $\mu$ m、塗工量を320 g/m<sup>2</sup>とし、厚さ55~75 $\mu$ mの薬物層IIを形成したポリエチレンテレフタレートフィルム400m+ $\beta$  (ロス長さ相当分)を巻き取り軸56にロール状に巻き取った。かくして得られた中間品Bの積層構造を図7(B)に示す。

#### 【0051】

##### 〈製剤層密着加工工程〉

##### ①第1工程

図1の圧着装置10の上部巻き出し軸13にロール状に巻かれた中間品B (約

400m) をセットし、下部巻き出し軸14にロール状に巻かれた中間品A (約200m) をセットし、巻き出した中間品Aの製剤層と中間品Bの製剤層が対向するようにして一組の圧着ロール15、15の間に通し、圧着ロール温度70℃、圧力0.3MPaで製剤層同士を密着させて積層した。

圧着ロール15、15を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品Bのポリエチレンテレフタレートフィルムを、剥離フィルム巻き取り軸18により巻き取って積層品から剥離した後、圧着品を巻き取り軸19でロール状に巻き取った。かくして得られた中間品C (約200m) の積層構造を図7 (C) に示す。

この第1工程終了時には、上部巻き出し軸13には中間品B約400mのうちの200mがセットされた状態に残り、下部巻き出し軸14には中間品A約200mの全量が巻き出された状態となっている。

#### 【0052】

#### ②第2工程

上記第1工程終了後、得られたロール状に巻かれた中間品C (約200m) を、図1の圧着装置10の下部巻き出し軸14にセットした。上部巻き出し軸13にはロール状に巻かれた中間品Bの残り約200mがセットされている。

この状態で、巻き出した中間品Bの製剤層と中間品Cの製剤層が対向するようにして一組の圧着ロール15、15の間に通し、製剤層同士を密着させて積層した。

圧着ロール15、15を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品Bのポリエチレンテレフタレートフィルムを、剥離フィルム巻き取り軸18により巻き取って圧着品から剥離した後、圧着品を巻き取り軸19でロール状に巻き取った。かくして得られた圧着品を、100mずつ別々にロール状に巻き、中間品D (100m) と中間品D' (100m) とした。これら中間品DとD' は、図7 (D) に示すような全く同じ積層構造を有している。

#### 【0053】

#### ③第3工程

上記第2工程で得られたロール状に巻かれた同じ構成の中間品D (100m) と中間品D' (100m) を図3のごとく圧着装置10の上部巻き出し軸13と

下部巻き出し軸 14 にそれぞれセットし、巻き出した中間品 D と D' の製剤層が対向するようにして一組の圧着ロール 15、15 の間に通し、製剤層同士を密着させて積層した。

圧着ロール 15、15 を通過した後の圧着品の上面に位置する中間品 D のポリエチレンテレフタレートフィルムを、剥離フィルム巻き取り軸 18 により巻き取って圧着品から剥離した後、ロール 34 に接しているスリッター 32 を通過させ裁断し、その裁断された細幅圧着品を交互に製品巻き取り軸 35 にセットしたりール 33 a と製品巻き取り軸 19 にセットしたりール 33 b とにそれぞれ巻き取った。かくして得られた中間品 E の積層構造を図 7 (E) に示す。

#### 【0054】

##### 〈製品化工程〉

上記中間品 E として得られたフィルム状積層品を、図 5 に示した製剤化装置 80 を用いて、直径 15 mm の円形切断刃 82 a で、ポリエチレンテレフタレートフィルムの裏面まで到達しないようにして積層製剤層のみを打ち抜く方法により、円形のフィルム状トローチ剤を得た。

#### 【0055】

かくして得られたフィルム状トローチ剤の断面を、「デジタルマイクロスコープ BS-D8000 II」(ソニック(株)製商品名)を用いて観察した顕微鏡写真を図 8 に「本発明法」として示した。また、比較のために、図 9 の塗工装置 50 を用いて得られた同様の積層製剤層を有する従来のフィルム状積層品の断面を同様に観察した結果を図 8 に「積層塗布法」として示した。本発明法により得られた断面は、各製剤層の境界 X、X が明瞭に見え、積層された製剤層が明確に判別できるのに対して、従来の「積層塗布法」により得られた断面は、各製剤層の境界 Y、Y が不明瞭ではやけて見え、積層された製剤層が判別できない。その理由は、塗布・乾燥した下層の製剤層の上に、さらに製剤層調製液を積層塗布した場合、重ね塗りした製剤層調製液の溶媒が下層の製剤層に浸透し溶着するためと考えられる。

#### 【0056】

重ね塗りした製剤層調製液の溶媒が下層の製剤層に浸透すると、溶媒とともに

調製液中の有効成分が下層の製剤層へ移行する現象も起こりうる。かような現象は、例えば同じ有効成分を各製剤層ごとに濃度を変えて含有させようとする場合に障害となる。すなわち、積層構造の外側に低濃度、内側に高濃度の有効成分を含有させるように積層塗布する各製剤層調製液中の有効成分含有量を調整しても、それらの境界面で溶媒の浸透に伴う有効成分の移行が生じると、各製剤層での有効成分濃度の制御が精度よくできないことになる。これに対して本発明による圧着法での積層構造は、各製剤層が境界面で明確に区分されているため、溶媒の浸透やそれに伴う有効成分の移行が起こりにく、各製剤層での有効成分濃度の制御も精度よく行うことができる。

#### 【0057】

##### 【発明の効果】

以上詳述したところからわかるように、圧着法を用いた本発明の積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法によれば、製剤層調製液の塗布・乾燥を繰り返して多層構造とする従来の積層塗布法に比べて、医薬製剤等に要求される量的精度が向上し、しかも乾燥工程等にも時間的制約が生ずることがなく、生産性に優れた、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤を得ることができる。

#### 【0058】

さらに、従来の積層塗布法により得られた積層構造が、積層された各製剤層の境界が不明瞭ではやけて見えるのに対して、本発明の方法により得られた積層構造は、各製剤層の境界が明確に識別でき、かような積層構造は本発明により初めて得られる積層フィルム状の口腔内投与剤の新規な構造ということが出来る。また、積層された各製剤層の境界が明確に識別できることは、各製剤層がその境界付近で混ざり合わずに明確に区分されることを意味しており、これによって、各製剤層での有効成分濃度の制御を精度よく行うことが可能となる。

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の方法を実施するための圧着装置の実施例を示す説明図。

【図2】 図1の圧着装置の動作の一例を示す説明図。

【図3】 図1の圧着装置と接続して配置されたスリッター装置の実施例を示す

説明図。

【図 4】 本発明の方法で得られた最終圧着製品の製剤化装置の実施例を示す斜視図。

【図 5】 本発明の方法で得られた最終圧着製品の製剤化装置の別な実施例を示す斜視図。

【図 6】 本発明の方法を実施するための圧着装置の別な実施例を示す説明図。

【図 7】 本発明の実施例で得られた積層構造の説明図。

【図 8】 本発明の方法で得られた最終圧着製品および従来の積層塗布法で得られた同様な積層製品の断面を示す顕微鏡写真（800倍）。

【図 9】 従来の積層塗布法を実施するための塗工装置の一例を示す説明図。

【符号の説明】

10：圧着装置

11、12、20：ロールフィルム

13、14：ロールフィルムの巻き出し軸

15、15：圧着ロール

17：フィルム剥離ロール

19：ロールフィルム巻き取り軸

30：スリッター装置

32：スリッター

33a、33b：細幅圧着製品巻き取りリール

50：塗工装置

54：ドクターロール

55：乾燥炉

57：製剤層調製液供給用ダム部

61、61：圧着ロール

63：フィルム剥離ロール

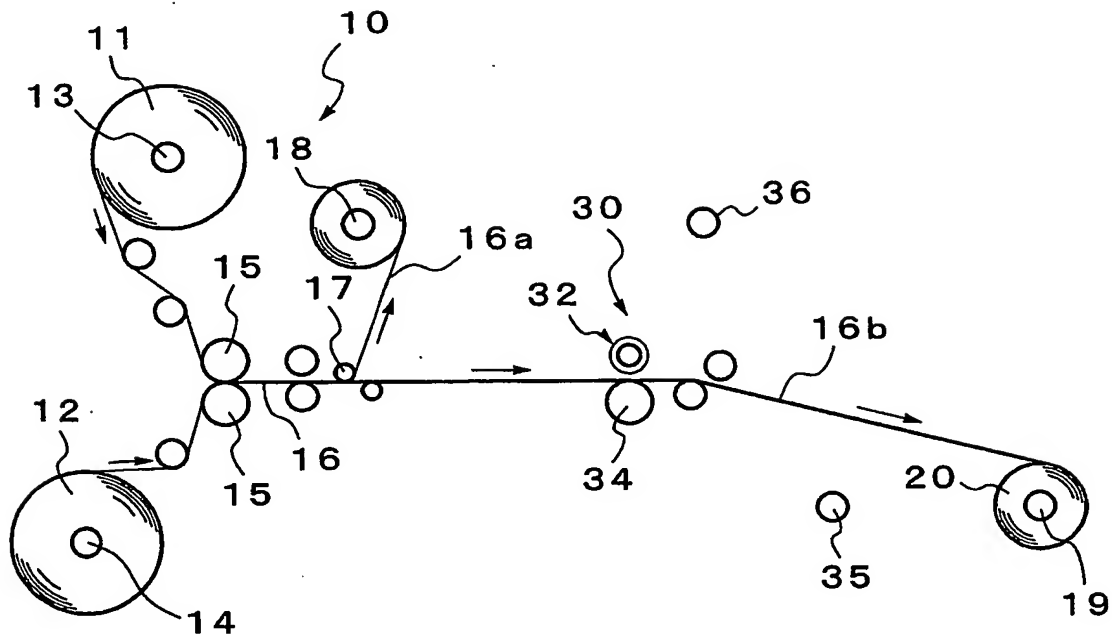
70、80：製剤化装置

74、81：打ち抜き装置

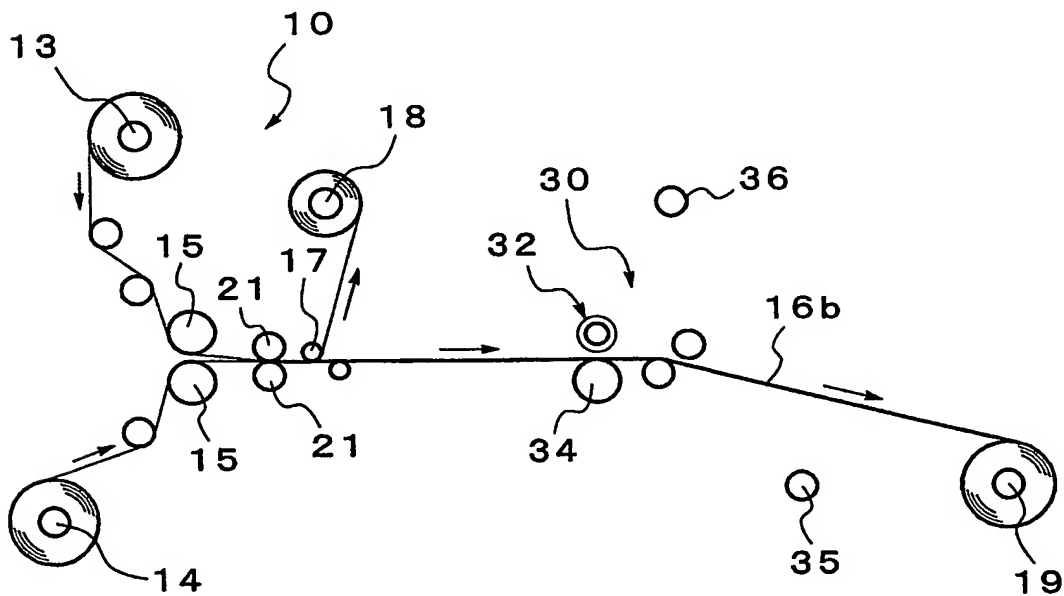
X、Y：積層された製剤層の境界

【書類名】 図面

【図1】

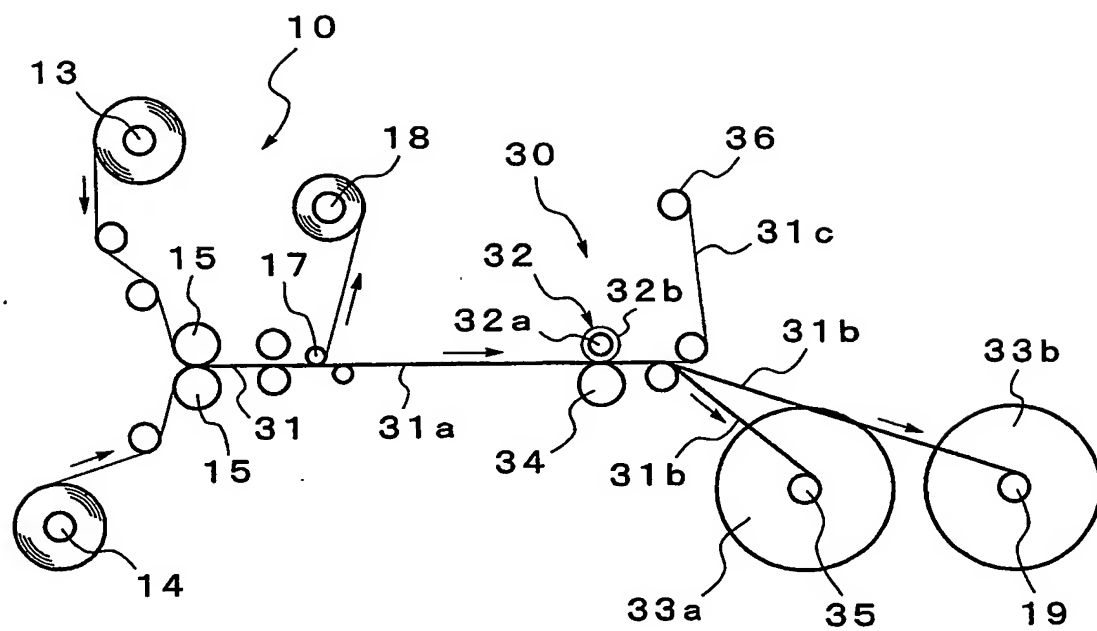


【図2】

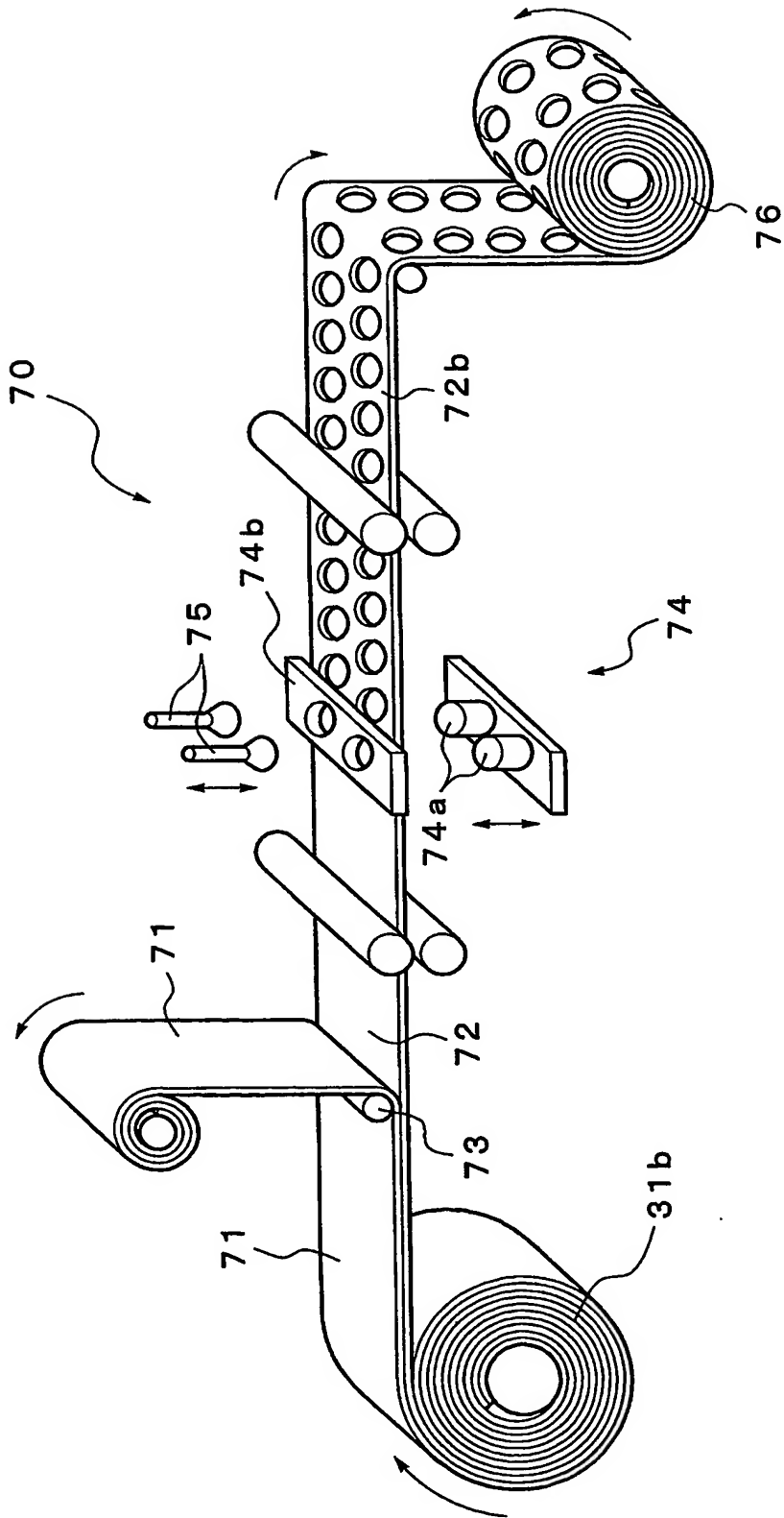




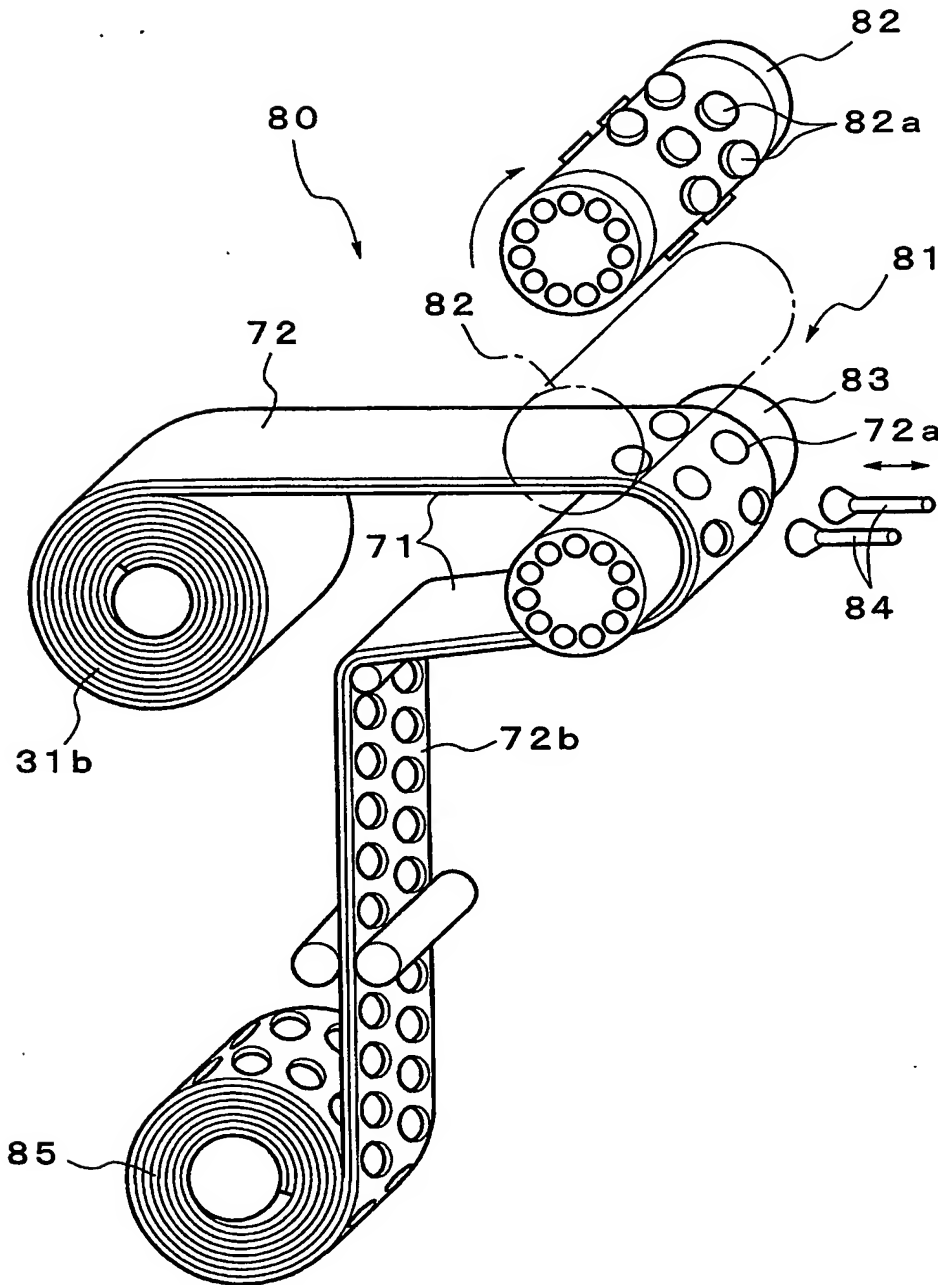
【図 3】



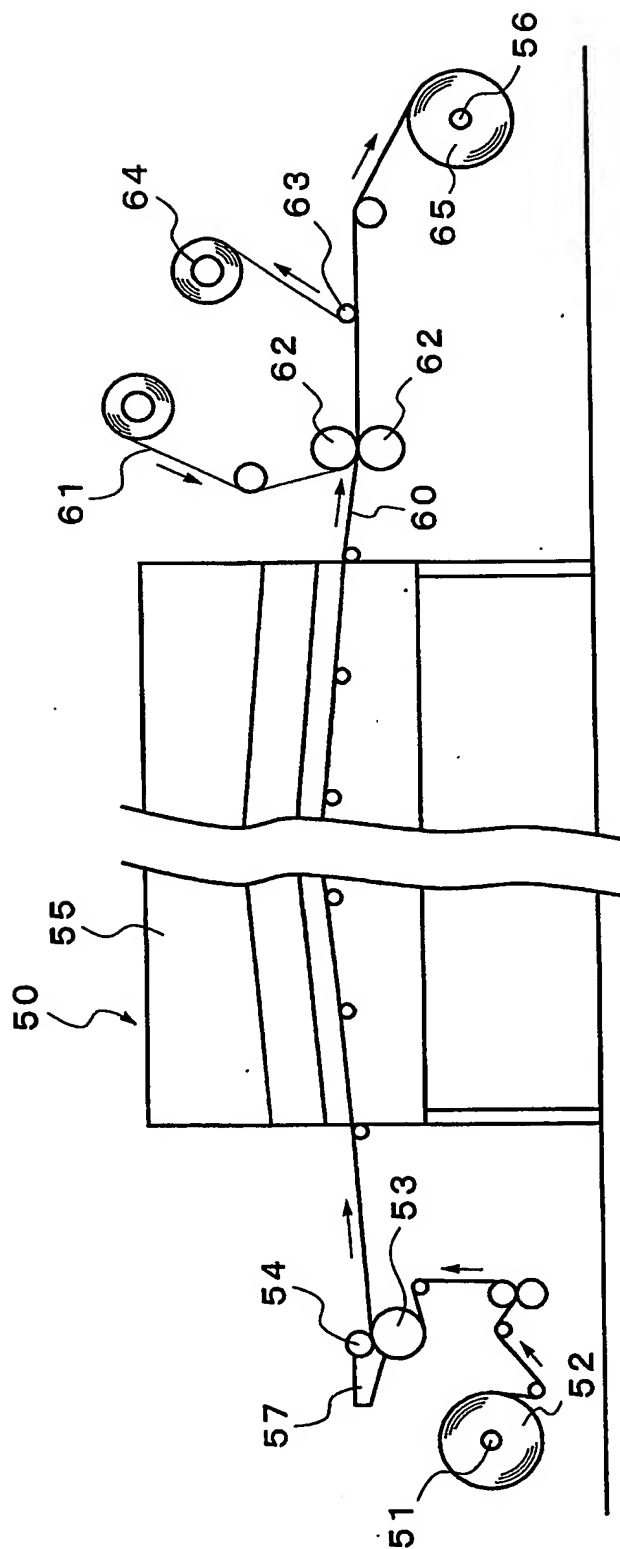
【図 4】



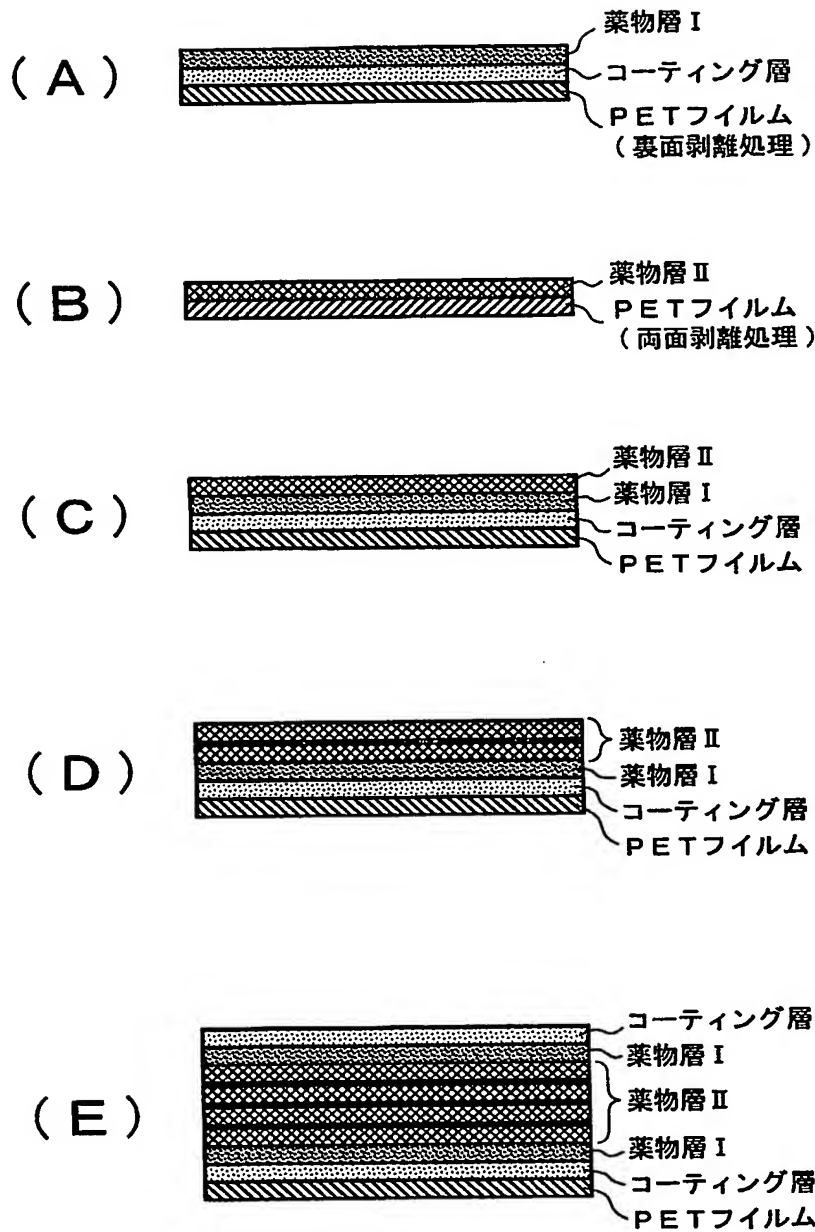
【図 5】



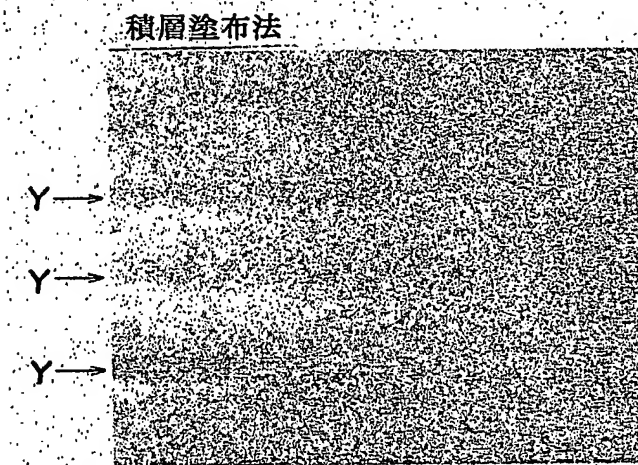
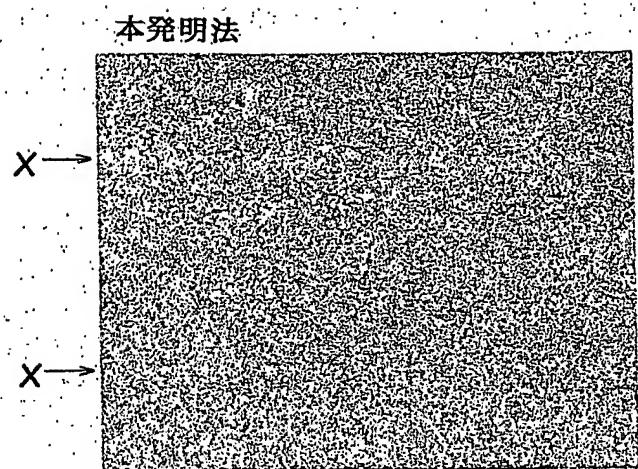
【図 6】



【図 7】



【図 8】



BEST AVAILABLE COPY



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬製剤等に要求される量的精度を満たすことができ、しかも乾燥工程等にも時間的制約が生ずることのない、生産性に優れた、極めて薄い層が積層された多層構造を有する積層フィルム状の口腔内投与剤の製造方法を提供する。

【解決手段】 樹脂フィルムの表面上に所定厚さの製剤層を塗布して形成する製剤層形成工程と、上記製剤層形成工程で得られた同一成分または異種成分の製剤層を形成した二つの製剤層形成樹脂フィルムを、各製剤層面が互いに対向するように重ね合わせて樹脂フィルムの裏面から加圧することにより、製剤層相互を密着させる製剤層圧着工程と、上記重ね合わせた二つの樹脂フィルムのうちの一方の樹脂フィルムのみを剥離する樹脂フィルム剥離工程と、得られた複数製剤層保持樹脂フィルム同士の製剤層面が対向するようにさらに重ね合わせて同様製剤層圧着工程とを施すことにより、多重に製剤層が積層した積層フィルム状の口腔内投与剤が得られる。

【選択図】 図1



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-349908
受付番号	50201822187
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年12月 3日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年12月 2日

次頁無

特願 2002-349908

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000161714]

1. 変更年月日

1997年 6月12日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋室町4丁目2番10号

氏 名

救急薬品工業株式会社

2. 変更年月日

1999年 8月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋本町4丁目2番10号

氏 名

救急薬品工業株式会社